11 med

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. G. Malorny

Methodische Untersuchungen über die Auswertung der leitungshemmenden Wirkung von Lidocainderivaten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Henning Seeck
aus Angermünde

Hamburg 1961

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor: Prof. Dr. G. Malorny

Methodische Untersuchungen über die Auswertung der leitungshemmenden Wirkung von Lidocainderivaten

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Henning Seeck
aus Angermünde

Hamburg 1961

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

am : 9. 5. 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan : Professor Dr. R. Prévôt

Referent : Prof. Dr. Sachsing

Korreferent : Prof. Dr. Malowny.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Inhaltsübersicht

Seite

4.....Einleitung

9.....Methoden

12.....Ergebnisse und Auswertung

18.....Diskussion und Besprechung der Ergebnisse

24.....Zusammenfassung

25.....Literaturverzeichnis

29.....Lebenslauf

Einleitung

Als man gegen Ende des 19. Jahrhunderts auf die örtlich betäubende Wirkung des Kokain aufmerksam wurde - NIEMANN (1860) beobachtete beim Schmecken einer Lösung die herabgesetzte Sensibilität seiner Zunge -, erfolgte 1884 seine Einführung durch C. KOLLER in den klinischen Gebrauch. Er prüfte die Wirkung an der Cornea des Frosches und später auch an anderen Tieren, aber im Mittelpunkt stand zu dieser Zeit der Selbstversuch, da man sich über die schädlichen Nebenwirkungen noch nicht klar war. Ein tragischer Beweis dafür war HALSTED, der infolge häufiger Selbstversuche süchtig wurde. Ihm gebührt auch der Verdienst, als erster 1885 an sich selbst eine Leitungsunterbrechung des Nervus alveolaris inferior vorgenommen zu haben (KILLIAN, 1959).

Mit der Einführung neuer Lokalanalgetica, deren Zahl sich in letzter Zeit stetig vergrößert hat, ergab sich die Notwendigkeit vergleichender Untersuchungsmethoden, was ihre analgetische Wirkung betrifft. Die Wichtigkeit dieser Frage wird durch die Tatsache unterstrichen, daß eine Unzahl davon in der Pharmakologie existieren und in jedem Jahr neue hinzukommen.

Das Prüfungsschema läßt sich, was die Reizauslösung betrifft, auf drei Grundgedanken zurückführen: mechanische, thermische und elektrische Reizung. Dabei erfolgt die Testung an der Oberfläche, nach Infiltration in das Bindegewebe und nach Deponierung in die Nähe des Nervenstammes. Als Versuchsobjekt dient das Tier und zuweilen auch der Mensch (FLEISCH u. DOLIVO, 1953).

In den folgenden Ausführungen, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, seien einige Methoden näher beschrieben, die bis heute einen festen Bestandteil der Untersuchungsmethodik bilden.

Mit der mechanischen Schmerzerregung an der Oberfläche befaßte sich vor allen Dingen REGNIER eingehend. Er prüfte die herabgesetzte Empfindlichkeit an der Cornea des Meerschweinchens und des Kaninchens mit einem Reizhaar. Seine Erkenntnisse über diese Methoden zur Auswertung von Lokalanalgetica legte er zusammenfassend in einem Buch (1929-30) nieder. Demgegenüber tragen BLANKE u. THOREY (1954) die Lösung mit einem Wattebausch auf die Mundschleimhaut des Menschen auf und testen mit einer Millernadel.

Die bis heute geübte Methode zur Untersuchung infiltrationsanalgetischer Eigenschaften am Tier geht auf BÜLBRING u. WAJDA (1945) zurück, die intracutane Quaddeln an der Rückenhaut des Meerschweinchens setzten, um sie dann mit einer stumpfen Kanüle zu reizen. HARNISCH (1953) u.a. übertrugen diesen sogenannten Quaddeltest auf den Unterarm des Menschen, während MONGAR (1955) noch weiterging und an einer von Epidermis befreiten Hautstelle des Armes (exposed dermis method) prüfte.

Die Prüfung der leitungshemmenden Wirkung am Ischiadicuspräparat des Frosches, das schon HALSTED (1885) beim Studium des Kokain anwandte (KILLIAN, 1959), wird auch heute noch geübt, wie aus Arbeiten von THER u. HARNISCH (1953) hervorgeht. Um den natürlichen Gegebenheiten entgegenzukommen, begann man an höheren Tieren und ohne vorherige Präparation zu arbeiten. Als Injektionsort kommen dabei natürlich nur Körperstellen in Frage, wo die Nerven ohne Schwierigkeiten durch ein Depot zu blockieren sind und die entsprechende Wirkung leicht zu testen ist. Die hier sich bietenden Möglichkeiten sind mannigfaltig: EDDY (1928) komprimierte den Katzenschwanz, HAFFNER (1929) reizte die Schwanzwurzel von Maus und Ratte mit einer Arterienklemme - BIANCHI (1956) griff diese Methode wieder auf -, KEIL u. BRÄUTIGAM (1951) infiltrierten die Jochbeingegend des Hundes, wonach bei Druck der Lidschlag ausblieb. KÖLZER u. WEHR (1958) stachen nach Unterbrechung des Ischiadicus in die Pfote der Ratte, zurückgehend auf eine Methode von LUDUENA u. HOPPE (1952).

Der mechanischen steht die thermische Schmerzerregung gegenüber. FREY (1922) reizte eine begrenzte Hautstelle mit einem Brennstrahl, während HERR, NYIRI u. PATAKY (1953) als Objekt die Schwanzspitze der Ratte (THER, 1953 - Mäuseschwanz) benutzten. MOXON u. PAWLISCH (1925-26) erregten die Schmerzrezeptoren an der Rückenhaut des Hundes mit einem glühenden Eisenstab. Um dabei eventuell auftretende Hautschädigungen zu vermeiden, benutzte HILDEBRANDT (1934) ein Gefäß mit warmen Wasser und berührte damit die Rückenhaut des Meerschweinchens.

Als dritte Testmethode kommt die elektrische hinzu. Dabei bietet sich die in der Zahnheilkunde gebräuchliche Vitalitätsprüfung von selbst an. Ausgehend von einer Idee, die SCHRÖDER schon 1907 hatte, reizte HEINROTH (1926) die menschlische Zahnpulpa nach Verabreichung zentralanalgetischer Stoffe. THER (1953) sowie MARTIN u. SCHLADEN (1955) untersuchten auf diese Weise einige Lokalanalgetica.

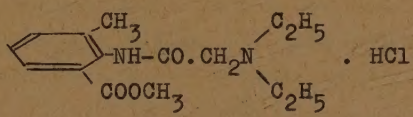
Da man bei Tieren die Versuchsbedingungen wissenschaftlich exakter gestalten kann und die anatomischen Gegebenheiten dabei der Methodik entgegenkommen, wandte man die Versuchsanordnung in abgewandelter Form auch für diese an. Das Interesse dafür geht aus den wissenschaftlichen Arbeiten von KOLL u. REFFERT (1938), ferner SOEHRING u. BECHER (1949) und STELLMACH, SCHRÖDER u. SOEHRING (1952) hervor. Sie reizten die Zahnpulpa des Hundes. In gleicher Weise arbeiteten FLEISCH u. DOLIVO (1953) nach einer Idee von RUCKSTUHL (1939) am Kaninchen und RADOUCO-THOMAS u. FROMMEL (1957) am Meerschweinchen. Die exponierte Lage der Schwanznerven bei der Ratte veranlaßten LESPAGNOL, MERCIER u. BERTRAND (1950) zu ihren Arbeiten, die LUCKNER u. MAGUN (1951) fortführten und die auch WIRTH (1952, 1960) bei seinen Untersuchungen als Vorlage nahm. LESER (1940) benutzte den Lidschlag nach elektrischer Reizung als Effekt. Er injizierte dabei in die Conjunktiva des Ober- und Unterlides. BECHER u. SOEHRING (1950) nahmen eine Leitungsunterbrechung am Fazialis des Kaninchens vor, indem sie die Ohrwurzel umspritzten. Bei elektrischer Reizung unterblieb der Lidschluß.

Aus diesen kurzen Ausführungen geht hervor, daß bei der Prüfung der Leitungsanalgesie der Schwerpunkt auf den elektrischen Testmethoden liegt, da sie der Forderung nach exakter Reizdosierung am nächsten kommen.

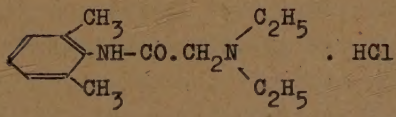
Aus diesem Grunde verwendeten wir bei unseren Untersuchungen neuer Lokalanalgetica zwei Verfahren aus dieser Reihe, nämlich das von LUCKNER u. MAGUN (1951) und das von BECHER u. SOEHRING (1950).

Zur Anwendung kamen die Stoffe Lidocain, Baycain®[x], L 67[xx], Carbocain und als Standard wählten wir Procain.

Baycain® wurde aus einer größeren Reihe von Stoffen, die von HILTMANN synthetisiert worden sind, auf Grund pharmakologischer Untersuchungen ausgewählt (WIRTH, 1960). Man hatte dabei im Auge, ein Lokalanalgeticum von der Wirkung des Lidocain und mit den "gewebsfreundlichen" Eigenschaften des Procain herzustellen. Es handelt sich chemisch um 3-Methyl-2-diäthylaminoacetylamino-benzoesäure-methylester-Hydrochlorid von der Formel:



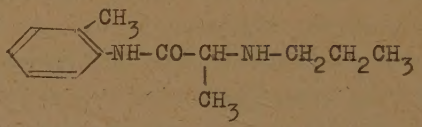
Die chemische Verwandschaft mit Lidocain (Xylocain®) zeigt dessen Formel:



[x] Wir danken den Farbenfabriken BAYER für die Überlassung der Substanz.

[xx] Auch der A.B.-ASTRA (Södertälje) sind wir für die Überlassung der Substanz zu Dank verpflichtet.

Das noch im Versuchsstadium befindliche Analgeticum L 67 hat folgende Konstitution:

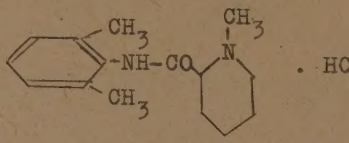


es ist α-n-propylamino-2-methylpropionanilid. L 67 unterscheidet sich von Lidocain dadurch, daß es nur eine Methylgruppe in ortho-Stellung zur Aminogruppe im Benzolring hat und somit ein Derivat von Toluidin und nicht von Xylidin ist. Seine mittlere Kette ist verzweigt und hat ein asymmetrisches C-Atom; ihren Schluß bildet ein sekundäres Amin, welches eine Propylgruppe trägt (WIEDLING, 1960).

Die toxikologische Auswertung oben genannter Stoffe erfolgte in einer anderen Versuchsreihe (HOFFMANN, 1961).

Außerdem liegen für Baycain® die Arbeiten von WIRTH (1960), für Lidocain und L 67 die von WIEDLING aus den Jahren 1959 bzw. 1960 vor.

Carbocain, dessen Formel folgendermaßen lautet



wurde von FRAHM (1958), HORN (1959) und eingehend von HENN (1960) untersucht; es ist als Scandicain® im Handel.

Methoden

1. Leitungsunterbrechung am Rattenschwanz Erhöhung der Reizschwelle bei elektrischer Reizung

Wir benutzten in unserer Versuchsreihe ausgewachsene weiße Ratten beiderlei Geschlechts. Ihr Gewicht bewegte sich zwischen 180 und 250 g.

In Vorversuchen hatten wir festgestellt, daß frei herumlaufende Ratten,wie LUCKNER u. MAGUN (1951) es beschreiben, ungeeignet waren, da sie sich sofort bemühten, die Elektroden zu entfernen. Deshalb verwandten wir einen von HERR (1953) entwickelten Kasten, der in Boxen von 5 x 5 x 20 cm unterteilt war, und die Testung von jeweils 2 Tieren erlaubte. Am Schwanz, der in einer Aussparung lag, befestigten wir zwei Elektroden mit Leukoplast. Als indifferente benutzten wir ein zwei cm langes, halbiertes Messingrohr, dessen Ausmaße denen des Schwanzes ungefähr angepaßt waren. Ein mit Ringerlösung getränktes Mulläppchen gewährleistete eine bessere Leitfähigkeit. Die differente war ein rundgebogener Draht, der 1,5 cm caudal von der indifferenten befestigt wurde. Die Anbringung mit Leukoplast vermied die Nachteile einer Klemme, deren Federdruck Stauungen hervorruft.

Als Impulsgeber diente ein von NETHELER, MAGUN u. SOEHRING (1950) entwickeltes Reizgerät. Es wurden Rechteckstromstöße von 10 msec Breite, 0,5 Hz Frequenz bei Variation der Stromstärke von 0,1 bis 2,5 mA gegeben. Für jedes Tier bestimmten wir die Reizschwelle dreimal und errechneten dann den Mittelwert. Als Reizbeantwortung wurde ein dem Reiz unmittelbar folgendes Piepen gewertet, dem ein Zucken des Schwanzes vorausging.

Wir injizierten jeweils 4mal 0,1 ccm = 0,4 ccm/Tier gemäß der Lage der vier Hauptnerven (HERR, 1953) in den Rattenschwanz 1 cm vom Anus entfernt. Alle Stoffe wurden 0,5 %ig in Ringerscher Lösung angewendet. Dann wurde die Erhöhung der Reizschwelle im Abstand von 3 Minuten bestimmt. Die festgestellte mA-Zahl ist ein Mittelwert aus je drei unmittelbar aufeinanderfolgenden Reizungen. Der Versuch erstreckte sich über einen Zeitraum von etwa 40 Minuten.

Da wir feststellten, daß einige Tiere keine deutliche Erhöhung der Reizschwelle zeigten oder die Reizbeantwortung überhaupt unterblieb, mußten wir in diesen Fällen die Versuche abbrechen. Zur Auswertung gelangten nur positiv reagierende Tiere. Zu Vergleichszwecken wurden zehn Blindversuche mit je 0,4 ccm reiner Ringerlösung durchgeführt.

2. Leitungsunterbrechung am Kaninchenohr
Erhöhung der Reizschwelle bei elektrischer Reizung

Wir benutzten in unserer Versuchsreihe ausgewachsene Kaninchen beiderlei Geschlechts. Ihr Gewicht bewegte sich zwischen 2 und 3,5 kg.

Die Tiere saßen während des Versuchs frei beweglich auf dem Laboratoriumstisch. Zur Vorbereitung mußten die Kaninchen an der Bauchhaut, an den Ohrspitzen und an den Ohrwurzeln rasiert werden. Auf die so vorbereitete Stelle am Bauch legten wir einen nassen Mullappen, darüber einen Messingstreifen als indifferente Elektrode und verbanden letzteren mit dem Reizgerät, das wir oben beschrieben haben. Die differente Elektrode war eine Krokodilklemme, die ein mit Kochsalzlösung getränktes Läppchen an der Ohrspitze festhielt.

Bei elektrischer Reizung des Ohres tritt ohne wesentliche Latenz ein homolateraler Lidschluß auf, ein motorischer Effekt. Bei diesem Phänomen handelt es sich um die elektrische Reizung eines Fazialisastes vom Ohr aus (über eine sogenannte "Stromschleife") BECHER u. SOEHRING (1950). Die angegebene Methode prüft nicht direkt die "analgetische" Wirkung einer Testsubstanz, sondern die Leitungshemmung im motorischen Nerven, was für Auswertungszwecke u.E. gleichgültig ist.

Es wurden Rechteckstromstöße von 20 msec Breite, 0,5 Hz Frequenz bei Variation der Stromstärke von 1 bis 4 mA gegeben. Bei Feststellung der Reizschwelle gingen wir wie bei den Ratten vor, gewertet wurde der reizsynchrone Lidschlag.

Wir umspritzten beide Ohrwurzeln mit je 2 ccm des in Ringer gelösten Stoffes (1 %ig). Diese Methode erlaubt es, zwei Substanzen parallel am gleichen Tier zu testen. Außerdem stellt sie keine gezielte Ausschaltung eines Nerven dar, da die Depots jeweils verschieden liegen, was der Praxis nahe kommt.

Bis zur 15. Minute wurde alle 2,5 Minuten, bis etwa zur 45. alle 5 Minuten gereizt.

Pro Stoff gelangten zehn Tiere zur Auswertung; eines mußte ausgeschieden werden, da es keine deutliche Schwellenerhöhung zeigte. Zu Vergleichszwecken wurden 6 Blindversuche mit je 2 ccm Ringerlösung pro Ohr durchgeführt.

Ergebnisse und Auswertung

1. Schwellenerhöhung am Rattenschwanz

Aus folgender Übersicht ist zu ersehen, wieviel Versuchstiere verwendet worden sind und wieviel davon zur Auswertung herangezogen werden konnten.

	Procain	Lidocain	Baycain(R)	Carbocain	L 67
verwendete Tiere	16	16	18	11	18
ausgewertete Tiere	14	10	11	10	11

Daraus ist zu ersehen, daß bis zu 40 % der Versuchstiere ausgeschieden werden mußten, da sie keine eindeutige Reizbeantwortung oder keine deutliche Schwellenerhöhung zeigten. Wir führten das auf eine eventuelle Fehlinjektion zurück und wiederholten die Versuchsreihe für Baycain(R), nachdem wir glaubten, uns die nötige Routine angeeignet zu haben. Wir erzielten aber das gleiche Ergebnis.

Da die Quersumme aus den ermittelten Reizschwellen für die verschiedenen Versuchsreihen zwischen 0,46 und 0,61 mA schwankte, und folglich ein Vergleich der Maximalwerte schwierig war, hielten wir es für besser, die Schwellenerhöhung prozentual auszudrücken. Die in mA gemessenen Schwellenintensitäten setzten wir willkürlich = 100, so daß die Kurven von einem Punkt ihren Ausgang nehmen.

Die Fehlerberechnung erfolgte nach den biologischen Auswertungsmethoden von BURN (1937). Danach ist die mittlere Abweichung einer Einzelbestimmung $\delta = \sqrt{\frac{d^2}{n-1}}$. Dies ist ein Maß für die Streuungsbreite der Beobachtungen, aus denen der Mittelwert errechnet wurde. Nun braucht man noch ein Maß für die Genauigkeit des Mittelwertes. Wenn δ die mittlere Abweichung einer Einzelbeobachtung ist, dann ist $\varepsilon = \frac{\delta}{\sqrt{n}}$, die mittlere Abweichung oder der "mittlere Fehler".

Dabei ist d die Differenz oder die Abweichung eines einzelnen Meßwertes vom zugehörigen Mittelwert; n ist die Anzahl der Versuche.

Die Streuungsbreite wurde nur für Procain und Baycain(R) angegeben, um das Kurvenbild übersichtlicher zu gestalten. Die Berechnungen hatten ergeben, daß die Werte für die übrigen Stoffe im gleichen Bereich liegen.

2. Schwellenerhöhung am Kaninchenohr

Ein Tier zeigte keine Schwellenerhöhung und mußte ausgeschieden werden. Die Auswertung erfolgte wie in Methode 1 beschrieben.

Für beide Methoden sind die Durchschnittswerte der Schwellenerhöhung in mA den Tabellen I und II zu entnehmen, außerdem sind die prozentuale Erhöhung und der mittlere Fehler = ε in Tabellen und Abbildungen I und II angegeben.

Die Blindversuche ergaben einen gleichbleibenden Schwellenwert.

Abbildung I

Schwellenerhöhung am Rattenschwanz

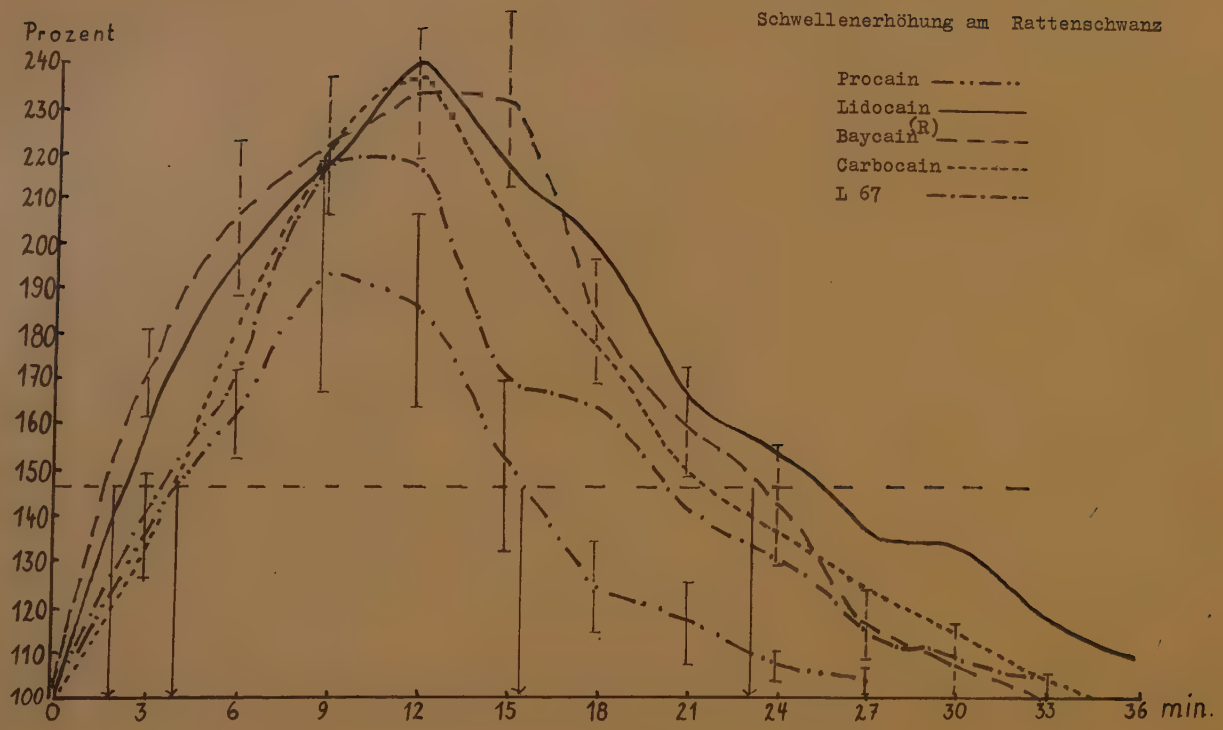


Tabelle I

	Schwellen-wert	Zeit in Minuten											
Baycain®		3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
ø mA	0,56	0,90	1,08	1,17	1,24	1,22	0,97	0,84	0,76	0,61	0,57	0,55	
Erhöhung %		70,5	106	121	132	131	81,9	60,1	43,0	15,5	7,8	1,3	
±ε(%)		9,5	17,1	15,8	13,9	19,5	13,7	11,9	12,8	8,4	7,6	5,3	
Lidocain													
ø mA	0,51	0,77	0,95	1,04	1,15	1,04	0,84	0,78	0,71	0,64	0,61	0,53	0,51
Erhöhung %	-	59,4	94,6	118	140	116	98,9	65,3	53,9	35,6	33,4	15,9	8,9
L 67													
ø mA	0,57	0,77	0,99	1,17	1,12	0,94	0,85	0,73	0,69	0,60	0,56	0,56	
Erhöhung %	-	40,0	69,6	118	117	68,6	64,2	40,1	31,0	13,8	8,5	4,3	
Carbocain													
ø mA	0,61	0,79	1,08	1,29	1,42	1,22	1,05	0,90	0,83	0,75	0,70	0,64	0,60
Erhöhung %	-	33,8	81,1	122	138	104	77,6	48,9	36,8	22,9	14,8	4,4	-6,0
Procain													
ø mA	0,46	0,60	0,74	0,83	0,79	0,64	0,51	0,51	0,46	0,46			
Erhöhung %	-	37,6	62,4	92,5	85,0	51,0	23,9	16,8	6,9	4,4			
± ε (%)	-	11,6	10,4	25,2	21,5	18,2	10,8	8,2	3,1	4,5			

ø mA = Mittelwerte in Milliampere

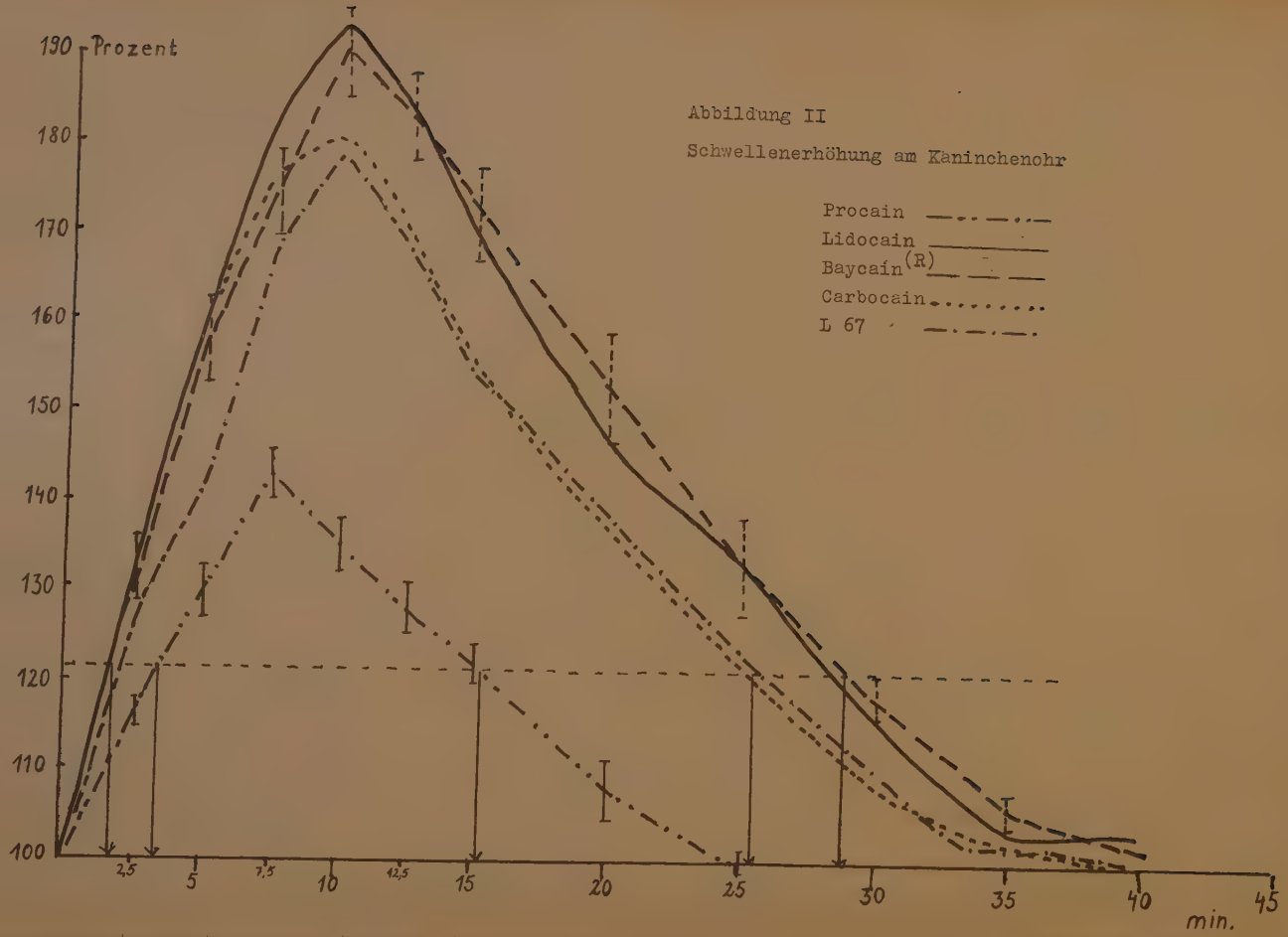


Abbildung II

Schwellenerhöhung am Kaninchenohr

Procain —·—·—·—

Lidocain ————————

Baycain(R) — — — —

Carbocain .....

L 67 —·—·—·—

Tabelle II

	Schwellen-wert	Zeit in Minuten										
Baycain ®		2,5	5	7,5	10	12,5	15	20	25	30	35	40
ø mA	1,64	2,16	2,58	2,84	3,10	2,99	2,80	2,49	2,16	1,92	1,73	1,66
Erhöhung %	-	32,3	57,6	74,2	90,3	83,5	72,1	52,6	32,9	17,7	5,8	1,7
± ε (%)	-	3,48	4,67	4,75	5,44	5,02	5,23	6,30	5,42	2,34	1,7	
Lidocain												
ø mA	1,56	2,05	2,61	2,83	2,99	2,84	2,61	2,26	2,03	1,78	1,60	1,60
Erhöhung %	-	32,6	60,4	81,8	93,2	83,9	69,2	46,0	32,6	15,4	3,1	3,3
L 67												
ø mA	1,68	2,13	2,39	2,79	2,93	2,80	2,56	2,27	2,06	1,83	1,72	1,67
Erhöhung %	-	27,3	42,8	67,8	78,0	67,6	53,9	37,9	23,1	9,1	2,4	
Carbocain												
ø mA	1,64	2,21	2,62	2,83	2,90	2,75	2,50	2,22	1,98	1,78	1,68	1,64
Erhöhung %	-	36,3	61,3	76,0	80,0	70,0	54,8	36,9	22,0	8,6	3,2	
Procain												
ø mA	1,64	1,90	2,12	2,32	2,20	2,08	1,99	1,76	1,55	1,62	1,65	
Erhöhung %	-	16,1	29,6	42,4	34,8	27,6	21,7	7,7	-1,1	-1,3		
± ε (%)	-	1,38	2,76	2,64	2,81	2,76	2,38	3,36	1,80	1,10		

ø mA = Mittelwerte in Milliampere

Diskussion und Besprechung der Ergebnisse

Bei den Tiermethoden, die sich mit einer sogenannten "Schmerzreaktion" befassen, drängt sich natürlich die Frage auf, inwieweit die beobachteten Effekte als Reflexe oder Äußerungen von Schmerzempfindungen der Tiere aufzufassen sind. WIRTH (1952), der die oben beschriebenen Versuche an decortizierten Ratten vornahm, zog aus der Tatsache, daß die Reizbeantwortung mit der gleichen Schwelle erfolgte, den Schluß, es läge ein subcortikaler Reaktionsmechanismus vor. Es handelt sich also um Reflexabläufe, ausgelöst durch nociceptive Reizungen (LUCKNER u. MAGUN, 1951), die vielleicht bis in gleiche Ebenen des ZNS hinaufreichen. Inwieweit dabei Empfindungen ausgelöst werden, die wir als Schmerz bezeichnen, läßt sich bis heute nicht feststellen. Das ist auch keineswegs entscheidend für die Beurteilung der Methoden. Wichtig ist, daß durch die Reize, die beim Menschen Schmerz verursachen, Reaktionen beim Tier provoziert werden können, die durch Pharmaka unterdrückbar sind.

Führt man diesen Gedanken noch weiter, speziell bei Prüfung leitungshemmender Stoffe, so ist es gleichgültig, ob es sich um die Unterbrechung eines sensorischen oder motorischen Nerven handelt. Deshalb kann keiner Methode grundsätzlich ein Vorrang vor der anderen eingeräumt werden. Entscheidend für die Anwendung dieses oder jenes Testes ist der gerade vorliegende Versuchszweck, Fragen der Fehlerbreite, Eignung für Reihenversuche sowie reproduzierbare Bedingungen (WIRTH, 1952). Im entscheidenden Falle wird man sich bei der Prüfung neuer Stoffe sowieso nicht mit einer Methode begnügen.

Dieser Möglichkeit haben wir uns auch zur Testung dreier Lokalanalgetica aus der Lidocain-Reihe bedient.

Die von uns verwendeten Verfahren sollen im folgenden näher erörtert werden, da die Wirkungsweise unterschiedlich ist.

1. Betrachtung der Methoden

Wenn man den mittleren Fehler bei der Rattenmethode (maximal 25 %, Tabelle I bei Procain) betrachtet, so fällt auf, daß bei den Kaninchen dieser erheblich kleiner ist (maximal 6,3 %, Tabelle II bei Baycain®). Wir erklären uns das folgendermaßen:

Wie schon oben gesagt, wird bei der Rattenmethode als Reizbeantwortung ein dem Reiz unmittelbar folgendes Piepen bewertet. Hierzu ist ein längerer "Schaltweg" erforderlich, und höhere Zentren werden beansprucht. Auf Grund dieser Tatsache sind die Reaktionen der Tiere äußeren Einflüssen leichter unterworfen (enger Kasten, Geräusche). Außerdem läßt ihr eigener Bewegungsdrang (Nagen, Putzen, Ausbruchsversuche) und ihr individuelles psychomotorisches Verhalten oft keine prompte Reizbeantwortung zu. Zu ihrer Auslösung waren aus dem Rahmen fallende Stromstärken nötig.

Im Gegensatz dazu könnte man die Methode von BECHER u. SOEHRING (1950) als Nerv-Muskel-Präparat in situ betrachten. Die Reizung erfolgt unter Umgehung eines Reflexbogens direkt im Ausbreitungsgebiet des motorischen Nerven und überträgt sich zwangsläufig auf die Lidmuskulatur. Die Reizbeantwortung unterliegt deshalb nicht in dem gleichen Maße den obengenannten Fehlerquellen.

Die Streuung, die WIRTH (1952) für die Methode am Rattenschwanz angibt (± 15 %), wird von uns nicht wesentlich überschritten (Tabelle I). Die Vergleichswerte, die BECHER u. SOEHRING (1950) bei der Kaninchenmethode erzielten, liegen in dem gleichen Bereich. (± 15 %). Wir errechneten einen mittleren Fehler von ± 6,3 %. Die Tatsache, daß die Streuung bei uns kleiner ist, erklären wir damit, daß wir niedrigere Reizschwellen erzielten und außerdem kleinere Maximalwerte hatten. Wir schlossen uns in dieser Beziehung der Forderung von LUCKNER u. MAGUN (1951) an, die feststellten, daß mit der Erhöhung der Stromstärke bei Tierversuchen die Reizbeantwortung ungenauer wird. Zu kleineren Maximalwerten gelangten

wir schon dadurch, daß wir die von BECHER u. SOEHRING (1950) verwandte Menge und Konzentration (4 ccm, 2 %ig) auf 2 ccm und 1 % verringerten. Dies war notwendig, weil die von uns geprüften Stoffe toxischer sind und bei Injektion von 2 x 4 ccm, 2 %ig Krämpfe verursachten. (Krampfschwelle; HOFFMANN, 1961).

Die kleinere Reizschwelle sehen wir darin begründet, daß wir das Zucken des Lides schon als Reizbeantwortung werteten und nicht den vollen Lidschluß, da dessen Auslösung meistens schon das Mitreagieren weiterer vom Fazialis innervierter Muskeln (Platysma etc.) verursachte.

Als weiteren Nachteil der Rattenmethode betrachten wir die Notwendigkeit, bis zu 40 % der Versuchstiere zu eliminieren, und die Tatsache, daß für die Beurteilung ihrer Reaktionen eine längere Einarbeitungszeit nötig ist.

Diese Beobachtungen lassen die Methode am Kaninchen als ein einfach zu handhabendes Verfahren erscheinen, das überdies den Vorteil hat, daß zwei Stoffe am gleichen Tier getestet werden können.

2. Beurteilung der Ergebnisse

Bei der Betrachtung der Kurven stellt man fest, daß der Verlauf für Lidocain, Baycain(R), Carbocain und L 67 ungefähr im gleichen Bereich liegt. Lediglich die Kurve von Procain zeigt mit ihrem niedrigeren Gipfel und ihrem schnelleren Abfall einen Unterschied, den man als signifikant bezeichnen könnte. Außerdem sieht man, daß das Wirkungsmaximum bei Methode I nach 9, bei Methode II nach 7,5 Minuten erreicht ist. Demgegenüber vollzieht sich der Eintritt der optimalen Wirkung bei den anderen Stoffen etwas später, nämlich nach der 12. bzw. nach der 10. Minute. Das will aber nicht besagen, daß man bei Verwendung von Procain in kürzerer Zeit eine größere Anästhesietiefe erhält, denn überträgt man den Punkt für den Maximalwert von Procain auf eine der anderen Kurven und fällt davon das Lot auf die Zeitachse, so ist klar zu ersehen, daß die gleiche Wirkungsintensität von Lidocain, Baycain(R), Carbocain und L 67 in kürzerer Zeit erreicht wird.

Diese zeitlichen Zusammenhänge kann man sich noch klarer machen, wenn man die Ergebnisse aus den vorliegenden Tierversuchen in Hinsicht auf die klinischen Belange auswertet. Zu diesem Zweck nimmt man an, daß der den Praktiker interessierende Bereich, das heißt das für schmerzhafte Eingriffe erforderliche Mindestniveau, oberhalb 50 % des Wirkungsmaximums liegt (LICHTENAUER, 1961). Im Kurvenbild zieht man eine Gerade parallel zur Abszisse, die das Lot vom Gipfel der Procain-Kurve auf die Zeitachse halbiert (BECHER u. SOEHRING, 1950), und projiziert die Schnittpunkte dieser Geraden auf die Zeitachse. Jetzt kann man folgende Aussagen machen: eine ausreichende Anästhesietiefe für Procain ist bei beiden Methoden nach ca. 3,5 Minuten, für die übrigen Stoffe schon nach ca. 2 Minuten erreicht. Das 50 %-Niveau wird dann nach ca. 15 und von den übrigen nach ca. 23 bzw. 27 Minuten unterschritten. Die Zeit, die wir theoretisch als ausreichend "schmerz"frei angenommen haben, beträgt also für Procain 12 und für die anderen rund 23 Minuten. In Abbildung I kommen die eben genann-

ten Ergebnisse nicht ganz so deutlich heraus wie in Abbildung II. Die Erklärung vermuten wir in der breiteren Streuung und größeren Ungenauigkeit dieser Methode, die sich auch im wellenförmigen Verlauf der Kurven dokumentiert, der sicher nicht auf die Stoffe zurückzuführen ist.

Nach der Betrachtung der Versuchsergebnisse und ihrer Auswertung stellen wir somit einen signifikanten Unterschied der geprüften Stoffe zum Procain fest. Unter sich und im Vergleich zu Lidocain zeigt sich keine Abweichung der Wirkungsintensität. Wenn wir uns aus oben genannten Gründen auf die Methode II beziehen, so ist das Verhältnis von Procain zu Lidocain und den übrigen Stoffen in Hinsicht auf Anästhesietiefe und "50 %-Wirkungsdauer" wie 1 : 2. Die Latenzzeit, das heißt der Eintritt der Anästhesie, ist gegenüber Procain verkürzt.

Dieses Verhältnis von Procain zu Lidocain findet man auch bei anderen Autoren: BIANCHI, 1956 am Mäuseschwanz 1 : 2; HERR, 1958 am Rattenschwanz 1 : 2; KÖLZER u. WEHR, 1958 am Rattenischiadicus 1 : 2,7.

Was Baycain(R) betrifft, können wir die Untersuchungen von WIRTH (1960) bestätigen. Die Wirksamkeit in Hinsicht auf Anästhesietiefe, Dauer und Eintritt der Wirkung entspricht der von Lidocain. Lediglich das Verhältnis zum Procain stellt sich bei der von ihm zur Messung der Anästhesietiefe gewählten Konzentration (0,15 %) anders (1 : 6).

HENN (1960) verglich in seinen Untersuchungen am Mäuseschwanz (nach ULFENDAHL, 1957) Carbocain, Lidocain und Procain. Das Verhältnis Procain zu Lidocain ist auch bei ihm 1 : 2. Carbocain dagegen zeigt eine längere und tiefere Wirkung der Anästhesie gegenüber Lidocain. Aus unseren Untersuchungen geht das nicht hervor.

WIEDLING (1960) findet für L 67 im Corneatest die gleiche Wirkung wie für Lidocain, berichtet aber über Arbeiten von ERIKSON u. GORDH (1959), die eine längere Wirkung bei Fingeranästhesie im Vergleich zu Lidocain feststellten. WISMER (1961) prüfte L 67 im Intracutantest am Meerschweinchen und fand einen deutlichen Unterschied zum Procain. Die Wirkung entsprach der von Baycain(R).

Wir konnten in der vorliegenden Arbeit zeigen, daß die Entwicklung neuer Lokalanalgetica, die in chemischer Verwandtschaft zum Lidocain stehen, keine wesentliche Steigerung in der Wirksamkeit bringt. Unseres Erachtens scheinen die errungenen bzw. die noch zu erwartenden Vorteile bei weiteren in dieser Richtung gehenden Versuchen auf anderen Gebieten zu liegen. Entweder richtet man sein Augenmerk auf die Herstellung wesentlich verträglicherer Verbindungen, auf die Steigerung eigener vasokonstriktorischer Eigenschaften, so daß ohne Zusatz injiziert werden kann, oder auf die den Zusatz entgiftende Funktion eines Stoffes, wie es z.B. für Baycain(R) angenommen wird (WIRTH, 1960). Als Mindestmaß sollte dabei die Wirkungsintensität des Lidocain vorausgesetzt werden.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die leitungshemmenden Eigenschaften dreier neuer Lokalanalgetica - Baycain(R), Carbocain, L 67 - im Vergleich zu Procain und Lidocain als Standard untersucht. Sie besitzen die analgetischen Eigenschaften des letzteren und sind doppelt so wirksam wie Procain, was Dauer und Tiefe betrifft. Ihr Wirkungseintritt vollzieht sich schneller als der des Procain.

Zwei biologische Testmethoden - elektrische Reizung des Rattenschwanzes und des Kaninchenfazialis - werden an Hand der Ergebnisse gegenübergestellt.

Literaturverzeichnis

BECHER, F.
SOEHRING, K. : Dtsch. Z. Nervenheilk. 164, 381 (1950)

BIANCHI, C. : Brit. J. Pharmacol. 11, 104 (1956)

BLANKE, K.
THOREY, W. : Anästhesist 3, 122 (1954)

BÜLBRING, E.
WAJDA, I. : J. Pharmacol. exp. Ther. 85, 78 (1945)

BURN, J.H. : Biologische Auswertungsmethoden S. 20 Julius Springer Verlag, Berlin (1937)

EDDY, N.B. : J. Pharmacol. exp. Ther. 33, 43 (1928)

ERIKSON, E.
GORDH, T. : Acta anästh. Scand. Suppl. 2, 81 (1959)

FLEISCH, A.
DOLIVO, M. : Helv. physiol. pharmacol. Acta 11, 305 (1953)

FRAHM, M. : Anästhesist 7, 44 (1958)

FREY von, M. : Z. Biol. 76, 1 (1922)

HAFFNER, F. : Dtsch. med. Wschr. 18, 731 (1929)

HARNISCH, H.
MÖSSINGER, E. : Zahnärztl. Rdsch. 62, 256 (1953)

HEINROTH, H. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 116, 245 (1926)

HERR, F.
NYIRI, M.
PATAKY, G. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 217, 207 (1953)

HERR, F. : Arzneimittelforsch. 8, 137 (1958)

HILDEBRANDT, F. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 174, 405 (1934)

HOFFMANN, P. : Diss. Pharmakol. Inst. Univ. Hamburg (1961) in Vorbereitung

HORN, J. : Diss. Pharmakol. Inst. Univ. Hamburg (1959)

KEIL, W.
BRÄUTIGAM, H.H. : Arzneimittelforsch. 1, 270 (1951)

KILLIAN, H. : Lokalanästhesie und Lokalanästhetika (1959) Georg Thieme Verlag, Stuttgart

KÖLZER, P.P.
WEHR, K.H. : Arzneimittelforsch. 8, 181 (1958)

KOLL, W.
REFFERT, H. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 190, 687 (1938)

LESER, A.J. : J. Pharmacol. exp. Ther. 68, 389 (1940)

LESPAGNOL, A.
MERCIER, F.
BERTRAND, J. : Ann. pharm. franc. 8, 241 (1950)
zitiert bei WIRTH (1960)

LICHTENAUER, P. : Diss. Pharmakol. Inst. Univ. Hamburg (1961)

LUCKNER, H.
MAGUN, R. : Z. ges. exp. Med. 117, 133 (1951)

LUDUENA, F.P.
HOPPE, J.O. : J. Pharmacol. exp. Ther. 104, 40 (1952)
zitiert bei KÖLZER u. WEHR (1958)

MARTIN, R.
SCHLADEN, H. : Dtsch. zahnärztl. Z. 10, 1185 (1955)

MONGAR, J.L. : Brit. J. Pharmacol. 10, 240 (1955)

MOXON, G.W.
PAWLISCH, O.V. : J. Lab. clin. Med. 11, 292 (1925)

NETHELER,
MAGUN, R.
SOEHRING, K. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 208, (1950)

RADOUCO-
THOMAS, C. u. S.
FROMMEL, E. : Helv. physiol. pharmacol. Acta 15, 193 (1957)

REGNIER, J. : Saint Dizier, André Brulliard (1929)
ref. Ber. ges. Physiol. 63, 204 (1930)

RUCKSTUHL, K. : Diss. Bern (1939)
zitiert bei FLEISCH u. DOLIVO (1953)

SCHRÖDER, S. : Dtsch. Zahnklin. 11, 83 (1907)

STÜBEN, J. : Dtsch. zahnärztl. Z. 10, 669 (1955)

SOEHRING, K.
BECHER, F. : Arch. int. Pharmacodyn. 79, 45 (1949)

STELLMACH, R.
SCHRÖDER, E.
SOEHRING, K. : Arch. int. Pharmacodyn. 89, 380 (1952)

THER, L.
HARNISCH, H. : Klin. Wschr. 31, 850 (1953)

THER, L. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 220, 300 (1953)

ULFENDAHL, H.R. : Acta anästh. Scand. 1, 81 (1957)
zitiert bei HENN (1960)

WIEDLING, S. : Acta pharmacol. (Kbh.) 17, 233 (1960)

Xylocaine, Almquist & Wiksell, Stockholm (1959)

WIRTH, W. : Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 216, 77 (1952)

WIRTH, W.
GÖSSWALD, R. : Unveröff. Untersuchungen (1960)

WISMER, H. : Unveröff. Untersuchungen (1961)

Herrn Prof. Dr. K. Soehring möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas meinen Dank aussprechen.

Auch Frau Dr. M. Frahm bin ich für die in so freundlicher Weise geleistete Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

In Angermünde (Bez. Brandenburg) wurde ich am 24. 6. 1935 geboren. Meine Eltern sind beide Studienräte für Kunsterziehung.

1948 verzogen von meiner Geburtsstadt nach Reinbek bei Hamburg. An der dortigen Sachsenwald-Oberschule legte ich im Jahre 1955 die Reifeprüfung ab. Anschließend studierte ich zehn Semester Zahnmedizin an der Hamburger Universität. Im Juni 1960 bestand ich das Staatsexamen.

Druck: Photo Copie GmbH Hamburg 1